


# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Sapac 35, PCT	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Formblatt PCT/PEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/CH2005/000092	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18.02.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20.02.2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. C07D475/00		
Anmelder CERBIOS-PHARMA S.A. et al		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags  20.06.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  19.05.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  De Jong, B  Tel. +31 70 340-2833	



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH2005/000092

## Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
  - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
    - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
    - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
    - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile\*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

### Beschreibung, Seiten

1-13 in der ursprünglich eingereichten Fassung

### Ansprüche, Nr.

1-27 in der ursprünglich eingereichten Fassung

### Zeichnungen, Blätter

1, 2 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
  - ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
  - ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

\* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT  
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH2005/000092

---

**Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

---

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
  - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
  - ☒ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
  - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.
  - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:  
**siehe Beiblatt**
4. Daher ist der Bericht für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
- ☒ alle Teile.
  - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen: .

---

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

---

1. Feststellung
- |                                |                             |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche 1-10,22,25-27 |
|                                | Nein: Ansprüche 11-21,23,24 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche               |
|                                | Nein: Ansprüche 1-27        |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-27         |
|                                | Nein: Ansprüche:            |
2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):
- siehe Beiblatt**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT  
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2005/000092

**Zu Punkt IV.**

Die verschiedenen Erfindungen sind:

**Ansprüche 1-10**

Verfahren zur Herstellung von kristalliner (6RS)-Folinsäure oder amorpher (6S)-Folinsäure aus einer wäßrigen Lösung von (6RS)- oder (6S)-Calciumfolinat

**Ansprüche 11-17 (teilweise)**

- a) Kristalline (6RS)-Folinsäure
- b) Ihre Verwendung zur Herstellung einer Lösung des Natrium- oder Kaliumsalzes von (6RS)-Folinsäure

**Ansprüche 11-17 (teilweise)**

- a) Amorphe (6S)-Folinsäure
- b) Ihre Verwendung zur Herstellung einer Lösung des Natrium- oder Kaliumsalzes von (6S)-Folinsäure

**Ansprüche 18-27**

Konzentrierte, stabile Lösung die nebst Wasser entweder (6S)-Natriumfolinat oder (6S)-Kalium-Folinat enthält

Aus den folgenden Gründen hängen diese Erfindungen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):

Die mit der vorliegenden Anmeldung zu lösenden Aufgabe besteht in der Bereitstellung von unterschiedlichen Formen von Folinsäure.

Das Dokument WO93/17022<sup>①</sup> offenbart (6RS)-Folinsäure, das Calcium Salt von (6RS)-Folinsäure, und (6S)-Folinsäure (siehe Seite 1, Z. 6; Seite 6, Z. 4-7 und Beispiel 1).

Das Dokument EP293029 offenbart (6S)-Folinsäure und das Calcium Salt von (6S)-Folinsäure (siehe Beispiel 6).<sup>②</sup>

Das Dokument Journal of the American Chemical Society, 73, 1951, S. 1979-1982<sup>③</sup> offenbart kristalline (6RS)-Folinsäure (siehe Seite 1982)

⑤

Das Dokument EP495204 offenbart (6S)-Folinsäure (siehe Seite 5, Z. 41-52)

Das einzige gemeinsame Konzept, das der Anmeldung entnommen werden kann, ist die Struktur von (6RS)-Folinsäure oder (6S)-Folinsäure.

Da diese Strukturen schon im Stand der Technik enthalten sind, können sie nicht als "besondere technische Merkmale" im Sinne von Regel 13.2 PCT angesehen werden.

Da keine anderen Merkmale als gleiche oder korrespondierende technische Merkmale, die eine Verbindung zwischen den verschiedenen Erfindungen (Regel 13.2 PCT) herstellen würden, vorhanden sind, kann kein generelles erfinderisches Konzept erkannt werden. Daher ist die vorliegende Anmeldung nicht einheitlich.

Die verschiedenen Erfindungen, die nicht durch ein gemeinsames erfinderisches Konzept verbunden werden, sind in dem Bescheid nach Artikel 17(3)(a) als separate Erfindungen benannt.

#### **Zu Punkt V.**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- ① D1 : WO 93/17022 A (BRACCO SPA) 2. September 1993
- ② D2: EP-A-0 293 029 (EPROVA AG) 30. November 1988
- ③ D3: EDWIN H. FLYNN: "A Synthetic Compound with Folinic Acid Activity"  
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 73, 1951, Seiten  
1979-1982, XP002287843
- ④ D4: EP-A-0 667 159 (CERBIOS PHARMA SA) 16. August 1995
- ⑤ D6: US-A-4 148 999 (TEMPLE JR CARROLL G ET AL) 10. April 1979
- ⑥ D7: TEMPLE C ET AL: "PREPARATION AND PURIFICATION OF L-(PLUS OR  
MINUS)-5-FORMYL-5,6,7,8-TE TRAHYDROFOLIC ACID" JOURNAL OF  
MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON,  
US, Bd. 22, Nr. 6, 1. Juni 1979 (1979-06-01), Seiten 731-734, XP002074295  
ISSN: 0022-2623

⑤ D4 fehlt

- ⑨ D8: FEENEY ET AL.: "Hydrogen-1 Nuclear Magnetic Resonance Study of the Complexes of Two Diastereoisomers of Folinic Acid with Dihydrofolate Reductase" BIOCHEMISTRY., Bd. 20, 1981, Seiten 1837-1842, XP002352951 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, PA.
- ⑩ D9: KHALIFA ET AL: HELVETICA CHIMICA ACTA., Bd. 63, 1980, Seiten 2554-2558, XP002352952 CHVERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL.
- ⑪ D10: WO 95/26963 A (PHARMACHEMIE B.V; NIJKERK, ALFRED, JAMES; VERMEER, JOHANNA, MARIA, PIE) 12. Oktober 1995 (1995-10-12)

### Ansprüche 1-10

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand des der Ansprüche 1-10 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht:

Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1-10 angesehen. Es offenbart ein Verfahren zur Bereitung von (6R,S)-Folinsäure (siehe Beispiel 1 und Seite 6, Z. 4-7). In D1 wird die Temperatur der wäßrigen Lösung von Calcium-Folinat nicht genannt.

⑨ Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich daher von dem aus D1 bekannten Verfahren besonders dadurch dadurch, daß für die wäßrige Lösung von Calcium-Folinat eine Temperatur von 40°C - 50° gewählt wird.

⑨ Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß ein alternatives Verfahren zur Herstellung von kristalliner oder amorpher Folinsäure bereitzustellen.

⑨ Um diese Aufgabe zu lösen, würde der Fachmann das Verfahren von D1 verwenden und würde er für die wäßrige Lösung von Calcium-Folinat eine geeignete Temperatur wählen. Weiterhin würde er er würde andere übliche Maßnahmen nehmen um das Produkt zu isolieren und zu reinigen. Auf diese Weise würde der Fachmann, ohne erfinderisches Zutun, zu dem anmeldungs-gemäßen Verfahren gelangen.

a. posteriori Betrachtungsweise

*besser formuliert*  
Die abhängigen Ansprüche 2-10 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen.

[ Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument D1 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben. ]

*→ Docu: s. 8. 2, Zeilen 6 bis 13  
Ⓢ siehe Eingabe vom 19.12.05 !!!*

#### **Ansprüche 11-27**

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 11-21, 23, 24 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist:

*D4 fehlt*  
Die Dokumente D1, D6, D7, D8 und D9 sind neuheitsschädlich für den Gegenstand der Ansprüche 11, 12. Dabei wird bemerkt, dass eine Verbindung nicht schon dadurch neu wird, dass sie durch ein neues Verfahren hergestellt ist.

D2 ist neuheitsschädlich für den Gegenstand der Ansprüche 11, 12, 18, 19.

D3 ist neuheitsschädlich für den Gegenstand der Ansprüche 11-13, 18-20.

D5 ist neuheitsschädlich für den Gegenstand der Ansprüche 11-21, 23, 24.

D10 ist neuheitsschädlich für den Gegenstand der Ansprüche 11, 12, 18-21.

Siehe die im Recherchenbericht zitierten Passagen.

Die abhängigen Ansprüche 22, 25-27 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen.